

**Untersuchungen über die
Wirkungsweise der
Nebennierenrinden-Hormone
im Hinblick auf die
Hyaluronidasehemmung**

Josef Wiesmüller

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGSWEISE DER
NEBENNIERENRINDEN-HORMONE IM HINBLICK AUF DIE
HYALURONIDASEHEMMUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Wiesmüller
aus Deggendorf/Ndb.

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.1958

INHALTSVERZEICHNIS

PROBLEMATIK.	5
EIGENE VERSUCHE	6
Methodik.	6
1. Versuchsreihe	9
2. Versuchsreihe	9
3. Versuchsreihe	9
4. Versuchsreihe	9
5. Versuchsreihe	9
6. Versuchsreihe	15
7. Versuchsreihe	15
Statistische Auswertung	15
DISKUSSION	19
ZUSAMMENFASSUNG	24
LITERATURVERZEICHNIS	25

PROBLEMATIK

Die hervorragende therapeutische Wirksamkeit des Cortisons bzw. Hydrocortisons und ihrer Derivate bei rheumatischen Erkrankungen sowie die häufige unter Einwirkung antirheumatischer Mittel gefundene Erhöhung der 17-Ketosteroide (oder zumindest verschiedener Hormongruppen bei der fraktionierten 17-Ketosteroidbestimmung) und der Corticoide (1-7) haben zu der Annahme geführt, dass der therapeutische Effekt der in der Rheumatherapie üblichen Substanzen und Behandlungsmethoden an die Anwesenheit und inkretorische Funktion der Nebennierenrinde gebunden ist. Es wird fast jedem Antirheumaticum nachgesagt, dass es eine über die Nebennierenrinde laufende, nebennierenrindenaktivierende oder gar "cortisonähnliche" Wirkung habe. Es erscheint zweifelhaft, ob es berechtigt ist, diesen Schluss zu ziehen, da die therapeutisch notwendigen Glucocorticoid-Dosen die physiologischen und vor allem auch die durch andere Antirheumatica vermehrt gebildeten Mengen um ein vielfaches übersteigen. Es kann also auch nicht von einem Ausgleich eines Defizits im Sinne einer Auffassung des Rheumatismus als Dyscortizismus oder Nebennierenrinden-Insuffizienz gesprochen werden (8, 9), zumal ein Glucocorticoidmangel beim Rheumatismus nicht einwandfrei nachgewiesen oder nur als Symptom zu werten ist (10). MATHIES (11) sowie MATHIES und JANKOWSKI (12) haben in Anlehnung an Versuche von DOMENJOZ (13), FEHRES und THEOBALD (15), FEHRES und Mitarbeiter (14) zeigen können, dass z. B. die hyaluronidasehemmende Wirkung, die für die meisten antirheumatischen Behandlungsmethoden nachgewiesen (17-61) und von MATHIES (16, 62-63) als wesentlicher Teilfaktor des therapeutischen Prinzips herausgestellt wurde, unter Acetylsalicylsäure bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt, dagegen bei hypophysektomierten Ratten erhalten ist. Diese Versuchsergebnisse besagen, da gleichzeitig die als Ausdruck der inkretorischen Aktivität geltende Cholesterin- und Ascorbinsäureverarmung der Nebennierenrinde nicht eintritt, dass für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch Acetylsalicylsäure wohl die Nebenniere, nicht aber die inkretorische Aktivität der Nebennierenrinde erforderlich ist. Es ist hieraus der Schluss zu ziehen, dass das Neben-

nierenmark für die Hyaluronidasehemmung notwendig zu sein scheint. Diese Annahme wurde durch weitere Ergebnisse von MATHIES (64) und MATHIES und JANKOWSKI (12) erhärtet, nach denen sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin als Hormone des Nebennierenmarkes bei adrenalektomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung in der gleichen Grössenordnung wie Acetylsalicylsäure bei Normaltieren hervorrufen. Es war hier nach zu untersuchen, ob und in welchem Ausmass antirheumatisch wirksame Substanzen eine Katecholamin- (Adrenalin + Noradrenalin-) -Ausschüttung aus dem Nebennierenmark bedingen. MATHIES (65) und v. KUEPACH (66) haben durch Bestimmung des Katecholamingehaltes der Nebennieren nach 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Tier s. c. eine Katecholaminausschüttung von mindestens etwa $6\gamma/100$ g Tier festgestellt. Zum Vergleich sei angegeben, dass MATHIES (64) und MATHIES und JANKOWSKI (12) bzw. MATHIES (67) und SCHEUFELE (68) bei adrenalektomierten Tieren unter 6γ Adrenalin/100 g Tier eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität von 43 % bzw. 47 % und unter 6γ Noradrenalin von 46 % erzielten. Dieses Ausmass der Wirkung entspricht wiederum etwa der Hyaluronidasehemmung von 38,5 % bei Normaltieren durch 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Tier. Nachdem MATHIES (69) und KAISER (70) auch unter Moorbädern eine signifikante Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark feststellen konnten, war es besonders interessant, auch die Glucocorticoide in ihrer Wirkung auf die Katecholamindynamik des Nebennierenmarkes zu untersuchen.

EIGENE VERSUCHE

Methodik

Es wurde die Katecholaminbestimmung nach BRÜGGEMANN, KARG und KÄPPELER (71) angewandt, die bei relativ einfacher Durchführung hinreichend genaue Werte ergibt, wobei Adrenalin und Noradrenalin zusammen erfasst werden und bei der photometrischen Bestimmung die gleichen Extinktionswerte liefern. Da nach MATHIES (67) und SCHEUFELE (68) Adrenalin und Noradrenalin in gleichen Mengen die gleiche hyaluronidasehem-

mende Wirkung zeigen, erscheint eine Trennung in diese beiden Nebennierenmark-Hormone in diesem Zusammenhang nicht erforderlich, obwohl beide Katecholamine unter Einwirkung verschiedener Substanzen nicht im gleichen Verhältnis zueinander ausgeschüttet werden. Der normale Adrenalinanteil an den Gesamtkatecholaminen der Ratte beträgt 86 %, der Noradrenalinanteil 14 %. Das Vorhandensein weiterer, papierchromatographisch gelegentlich fassbarer Katecholamine wie z.B. Hydroxythyramin konnte ausgeschlossen werden.

Die Katecholaminbestimmung geschieht in folgender Weise: Eine sorgfältig vom umgebenden Gewebe befreite Ratten-Nebenniere wird in einem Zentrifugenglas mit 5 ml 4 %iger Trichloressigsäure, 50 mg Celite 535 und etwas Quarzsand zerrieben. Dann wird durch ein Glasfilter 3G3 filtriert und 2 ml des Filtrates in ein Reagenzglas pipettiert, mit 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 10 ml Aqua dest.) und dann mit 0,1 ml Anilin (3 Vol. % in 9n H_2SO_4) versetzt. Dabei darf die Zugabe des Anilins nicht später als 5 bis 10 Sekunden nach der des Bromwassers erfolgen. Nach Schütteln werden 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2 %iger Lösung von 9n H_2SO_4 zugegeben. Anschliessend wird das Reagenzglas in ein kaltes Wasserbad gestellt und vorsichtig 5 ml 70 %ige Schwefelsäure zugegeben und geschüttelt. Nach 5 Minuten wird das Glas aus dem Wasserbad genommen und die Extinktion mit Filter 530 $m\mu$ im Elko II-Photometer gegen Blindwert abgelesen. Der Blindwert wird durch die gleiche Methode aber ohne Drüse erhalten. Die Eichkurve (Abbildung 1) wird durch die Verwendung bestimmter 1-Adrenalinmengen statt der Nebenniere im gleichen Verfahren ermittelt.

Die Ratten im Gewicht von 70 - 110 g wurden zu verschiedenen Zeiten nach Hydrocortisongabe bzw. als Kontrolltiere ohne Hydrocortison oder nach reiner Lösungsmittelgabe dekapitiert und unmittelbar danach die Nebennieren entnommen und sofort verarbeitet. Es wurde der Katecholamingehalt beider Nebennieren getrennt bestimmt und der Gesamtwert für beide Nebennieren auf das Tiergewicht bezogen, da der Katecholamingehalt der Nebennieren nach HÖKFELT (72) in relativ gleichbleibendem Verhältnis zum Tiergewicht steht, wogegen bezogen auf Nebennierengewicht grössere Schwankungen bestehen. Diese Tatsache erklärt sich dadurch, dass das Nebennierenrinden-Gewicht im Vergleich zum Tiergewicht sehr unterschiedlich sein kann, während das Nebennierenmark-Gewicht relativ konstant ist.

Eichkurve

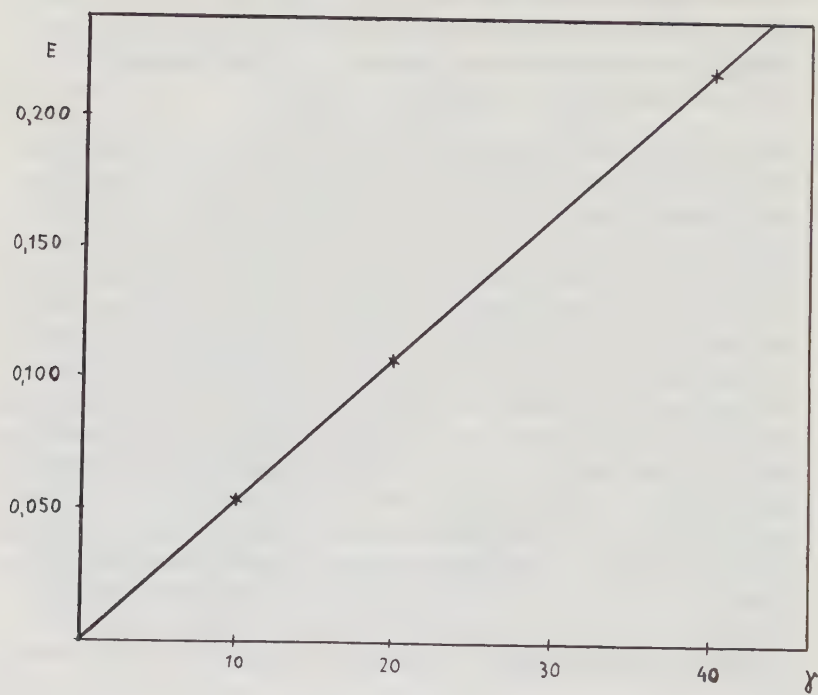


Abbildung 1

Da die Katecholaminverhältnisse nach Applikation von Glucocorticoiden untersucht werden sollten, mussten wir zu dem für den Tierversuch brauchbarsten Stoff greifen, der in relativ geringer Lösungsmittelmenge i. v. injiziert werden konnte. Leider stand uns zu Beginn der Versuche noch keines der heute im Handel befindlichen wasserlöslichen Cortisonderivate zur Verfügung. Wir haben deshalb zum Hydrocortison gegriffen, das in 50 %igem Aethylalkohol gelöst ist. Hiervon wurden 5 mg (= 1 ccm)/ 100 g Tier (mit 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) in die Femoralvene injiziert. Die Kontrollversuche wurden demnach mit 1 ccm 50 %igem Alkohol (mit 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) durchgeführt. Ferner wurde der Katecholamingehalt bei unbehandelten Ratten zur Festlegung des Leerwertes bestimmt. Wir waren uns im Klaren darüber, dass Alkohol kein ideales Lösungsmittel für den hier zur Diskussion stehenden Versuch darstellt, konnten aber dennoch brauchbare Werte erhalten.

1. Versuchsreihe

Zur Bestimmung der Normalwerte des Katecholamingehaltes der Nebennieren wurde dieser bei 10 unbehandelten Kontrolltieren festgelegt und beträgt $22,474 \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ (Tabelle 1).

2. Versuchsreihe

30 Minuten nach Hydrocortisoninjektion ist mit einem Wert von $21,238 \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ noch keine wesentliche Änderung festzustellen (Tabelle 2).

3. Versuchsreihe

Mit $19,058 \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ 60 Minuten nach Hydrocortisongabe zeichnet sich jedoch bereits sichtbar ein Abfall des Katecholamingehaltes ab (Tabelle 3).

4. Versuchsreihe

Der Abfall wird mit $18,646 \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ 90 Minuten nach Injektion noch deutlicher (Tabelle 4).

5. Versuchsreihe

Das Maximum des Katecholaminabfalls ist bei 120 Minuten nach Hydrocortisongabe erreicht. Der Katecholamingehalt beträgt zu diesem Zeitpunkt $15,892 \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$ (Tabelle 5).

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Katecholamin- gehalt d.li. NN in γ	Katecholamin- gehalt d.re. NN in γ	Katecholamingehalt d.li. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
29	89	11,85	13,05	12,75	14,66	28,98
30	98	10,00	9,80	9,60	10,00	19,79
31	98	7,80	12,30	12,60	12,55	25,40
32	106	10,90	12,30	8,60	11,60	19,71
33	109	12,55	11,75	9,70	10,77	19,66
34	86	9,80	11,20	11,00	13,02	25,81
35	86	7,55	8,25	9,00	9,59	20,05
36	99	12,15	11,75	7,75	11,86	19,68
37	95	13,30	11,85	10,65	12,47	23,68
38	96	7,70	11,30	9,80	11,77	21,98

Arithmetisches Mittel

 $(\bar{x})$

22,474

Varianz

 (s^2)

11,12

Mittlere quadratische Abweichung

 (s)

3,3345

Tabelle 1

Katecholamingehalt der Nebennieren unbehandelter Ratten

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li. NN in mg	Gewicht d.re. NN in mg	Katecholamin- gehalt d.li. NN in μ	Katecholamin- gehalt d.re. NN in μ	Katecholamin- gehalt d.li. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamin- gehalt d.re. NN in μ bezogen auf 100 g Tiergewicht
124	83	10,65	8,45	9,70	9,45	11,68	11,38
125	85	13,00	11,45	15,80	13,00	18,58	15,29
126	98	12,25	12,60	10,10	9,45	10,30	9,64
133	80	7,15	6,20	8,25	7,40	10,31	9,25
134	85	8,30	7,50	6,35	6,00	7,47	7,05
135	77	7,50	7,10	9,20	7,65	11,94	9,93
142	79	9,15	8,80	6,35	5,95	8,03	7,53
143	80	11,55	11,20	9,70	9,00	12,12	11,24
144	74	8,30	8,30	8,45	7,00	11,41	9,45
203	79	11,20	10,40	7,30	8,25	9,24	10,44
Arithmetisches Mittel							21,238

Varianz

(s^2)

27,90

Mittlere quadratische Abweichung

(s)

5,282

Tabelle 2

Katecholamingehalt der Nebennieren 30 Minuten nach Injektion von 5 mg Hydrocortison/100 g Rattengewicht

127	73	8,45	8,80	6,75	7,85	9,24	10,75	19,99
128	87	10,75	9,90	9,70	8,24	11,14	9,47	20,61
130	77	14,00	13,15	8,40	6,35	10,90	8,24	19,14
131	75	9,95	9,15	7,85	6,75	10,46	9,00	19,46
132	85	14,00	11,95	6,45	5,80	7,58	6,82	14,40
136	85	9,40	8,80	9,20	8,05	10,82	9,47	20,29
137	96	11,50	11,50	11,55	12,10	12,03	12,60	24,63
138	82	8,00	7,55	8,24	6,75	10,04	8,23	18,27
212	88	13,10	11,95	8,80	7,30	10,00	8,29	18,29
214	79	8,50	7,00	6,75	5,50	8,54	6,96	15,50

Arithmetisches Mittel		($\bar{x}$)	19,058
Varianz		(s^2)	7,95
Mittlere quadratische Abweichung		(s)	2,82

Tabelle 3

Katecholamingehalt der Nebennieren 60 Minuten nach Injektion von 5mg Hydrocortison/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Katecholamin- gehalt d. li. NN in γ	Katecholamin- gehalt d. re. NN in γ	Katecholamingehalt d. li. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamingehalt d. re. NN bezogen auf 100 g Tiergewicht
145	88	11,20	8,90	8,40	10,11	9,54
146	104	7,50	9,15	9,20	8,79	8,84
147	93	9,45	8,80	8,40	9,46	9,03
148	90	10,65	7,20	7,00	8,00	7,77
149	95	9,20	10,25	9,50	10,78	10,00
150	99	9,30	7,65	8,40	7,72	8,48
151	74	11,05	9,90	7,95	13,37	10,74
152	89	9,60	7,50	7,65	8,42	8,59
215	86	10,90	9,00	8,05	10,46	9,36
217	75	7,20	8,75	6,00	9,00	8,00
Arithmetisches Mittel						18,646
Varianz						6,38
Mittlere quadratische Abweichung						2,526

Tabelle 4

Katecholamingehalt der Nebennieren 90 Minuten nach Injektion von 5 mg Hydrocortison/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	Katecholamin- gehalt d. li. NN in γ	Katecholamin- gehalt d. re. NN in γ	Katecholamin- gehalt d. re. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamingehalt d. li. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
175	74	10,15	9,10	6,00	5,80	8,10	7,83	15,93
176	86	12,00	10,15	7,65	5,60	8,89	6,51	15,40
177	72	9,00	7,50	5,20	4,80	7,22	6,66	13,88
179	79	7,80	8,30	7,50	7,85	9,49	9,93	19,42
180	76	9,90	9,50	5,20	4,40	6,66	5,64	12,30
181	81	10,40	11,20	5,80	5,60	7,16	6,91	14,07
183	76	10,30	8,70	6,00	5,60	7,89	7,36	15,25
184	76	10,30	9,20	8,40	7,65	11,05	10,06	21,11
206	92	10,10	9,70	8,80	5,00	9,46	5,37	14,83
207	95	10,50	11,40	8,80	7,10	9,26	7,47	16,73

Arithmetisches Mittel

 $(\bar{x})$

15,892

Varianz

 (s^2)

6,93

Mittlere quadratische Abweichung

 (s)

2,632

Tabelle 5

Katecholamingehalt der Nebennieren 120 Minuten nach Injektion von 5 mg Hydrocortison/100 g Rattengewicht

6. Versuchsreihe

180 Minuten nach Hydrocortisongabe ist der Wert bereits wieder auf 20, 117 μ /100 g Tier angestiegen (Tabelle 6).

7. Versuchsreihe

Vergleichsuntersuchungen 120 Minuten nach Injektion des Lösungsmittels (1 ccm 50 %iger Alkohol + 4 ccm physiol. NaCl-Lösung) ergeben einen Wert von 19, 841 μ /100 g Tier (Tabelle 7).

Statistische Auswertung

Die Auswertung der Versuche wurde mit Hilfe der einfachen Streuungszerlegung vorgenommen. Diese hat zur Voraussetzung, dass die Streuungen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen homogen sind. Um diese Voraussetzung zu prüfen, wurde der Bartlett-Test durchgeführt. Der Bartlett-Test führte zu einem $\chi^2 = 47,5875$ bei 23 Freiheitsgraden (hierbei sind alle Versuchsgruppen, die gemeinsam mit KAISER (70) und v. KUEPACH (66) durchgeführt wurden, zusammengefasst). Dieser χ^2 -Wert überschreitet die Sicherheitsschwelle für 1 % (41,638), bleibt aber unter der Sicherheitsschwelle 1 ‰ (49,728). Damit trifft die Voraussetzung der Streuungshomogenität zu (Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1 % und 1 ‰).

Das Ergebnis der Streuungszerlegung ist in Tabelle 8 in der allgemein üblichen Weise dargestellt. Es wurden hierbei alle 24 Versuchsgruppen zusammen mit den Ergebnissen der erwähnten Arbeiten von KAISER (70) und v. KUEPACH (66) in einer Streuungszerlegung zusammengefasst. Dieses Vorgehen bringt den Vorteil, dass die Zahl der Freiheitsgrade sehr viel grösser wird, als wenn man für jeweils zwei Gruppen getrennt einen Mittelwertvergleich durchführen würde, und ist gerechtfertigt, da nach Art der Durchführung der Experimente der Versuchsfehler in allen Gruppen wesentlich gleich sein dürfte. Das $F=6,21$ zeigt bei 23 und 216 Freiheitsgraden an, dass wesentliche Effekte vorliegen. Der F -Wert ist höher als der Vergleichswert 1 ‰ (2,40 bei 24 und 120 Freiheitsgraden).

Mit Hilfe des t -Testes wurden anhand der mit der Streuungszerlegung gewonnenen Daten die Mittelwertdifferenzen errechnet, die überschritten werden müssen, wenn ein gesicherter Effekt (gemessen an der Mittelwertdifferenz) vorliegen soll. Diese Differenzen sind in Tabelle 9 für die Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %, 1 % und 1 ‰ zusammengestellt.

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d.li. NN		Katecholamin- gehalt d.li. NN in γ	Gewicht d.re. NN	Katecholamin- gehalt d.re. NN in γ	Katecholamingehalt		Katecholamingehalt beider NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht
		in mg	in mg				d.li. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	d.re. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	
209	79	11,00	8,45	9,35		7,10	11,83	8,98	20,81
210	81	8,90	7,80	12,35		11,75	15,24	14,50	29,74
236	90	9,90	8,50	9,20		9,70	10,22	10,77	20,99
238	75	9,15	8,05	9,15		7,10	12,20	9,46	21,66
239	80	7,90	7,30	8,24		8,75	10,31	8,43	18,74
240	79	8,30	8,30	7,10		7,85	8,98	9,93	18,91
241	89	9,40	9,20	7,65		7,85	8,59	8,82	17,41
251	94	8,90	8,60	8,25		7,30	8,77	7,76	16,53
252	95	9,90	9,25	9,70		6,95	10,21	7,31	17,52
253	84	7,25	6,70	8,40		7,45	10,00	8,86	18,86

Arithmetisches Mittel

 $(\bar{x})$

20,117

Varianz

 (s^2)

14,23

Mittlere quadratische Abweichung

 (s)

3,772

Tabelle 6

Katecholamingehalt der Nebennieren 180 Minuten nach Injektion von 5 mg Hydrocortison/100 g Rattengewicht

Vers. Nr.	Tiergewicht in g	Gewicht d. li. NN in mg	Gewicht d. re. NN in mg	Katecholamin- gehalt d. li. NN in γ	Katecholamin- gehalt d. re. NN in γ	d. li. NN in γ bezogen auf 100 g Tiergewicht	d. re. NN bezogen auf 100 g Tiergewicht	Katecholamingehalt beider NN in μ
227	76	9,90	9,20	9,20	7,85	12,10	10,32	22,42
228	88	10,00	8,60	9,15	8,60	10,39	9,77	20,16
229	90	10,80	10,50	9,30	8,25	10,33	9,16	19,49
230	86	11,20	10,40	5,20	5,80	6,04	6,74	12,78
231	81	14,10	12,40	9,20	9,15	11,35	11,29	22,64
232	73	10,45	10,40	6,95	7,20	9,52	9,86	19,38
233	74	10,40	9,45	7,85	7,10	10,60	9,59	20,19
272	91	10,20	10,50	9,70	10,45	10,65	11,48	22,13
273	100	10,80	10,45	9,70	7,50	9,70	7,50	17,20
274	74	10,55	8,60	7,50	8,80	10,13	11,89	22,02
Arithmetisches Mittel								19,841
Varianz								9,09
Mittlere quadratische Abweichung								3,015

Tabelle 7

Katecholamingehalt der Nebennieren 120 Minuten nach Injektion von 1 ccm 50 % Alkohol

Art der Varianz	n	SAQ	Varianz	Streuung
Innerhalb der Gruppen	216	2596,69	12,0217	3,47
Zwischen den Gruppen	23	1716,97	74,6509	8,64
Insgesamt	239	4313,66	18,0488	4,25
$n_1 = 23$	$n_2 = 216$	$F = 6,2097$		

Tabelle 8

Irrtumswahrscheinlichkeit	Mindestdifferenzen zwischen zwei Mittelwerten
5 %	2,18
1 %	2,87
1 ‰	3,69

Tabelle 9

Bei der Bewertung der Mittelwertunterschiede wird man nicht nur aus Gründen einer vorteilhaften Beurteilung sondern nach den Ergebnissen des Bartlett-Testes der Mindestdifferenz 3,69 (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %) den Vorzug geben. Aus der nachfolgenden Matrix (Tabelle 10) sind die Mittelwertdifferenzen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen und die jeweilige Irrtumswahrscheinlichkeit ersichtlich, mit denen die Ergebnisse gesichert sind.

DISKUSSION

Die Versuche zeigen, dass auf eine Hydrocortisoninjektion von 5 mg/100 g Tier eine Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebennieren eintritt, die ihr Maximum bei 120 Minuten nach der Injektion erreicht. Über 180 Minuten hinaus wurden die Versuche nicht fortgesetzt. Der Abfall des Katecholamingehaltes der Nebennieren beträgt gegenüber dem Leerwert 6,588 μ /100 g Tier und ist insbesondere in seinem Verlauf auch aus der graphischen Kurvendarstellung (Abbildung 2) zu ersehen. Zur Zeit des stärksten Abfalles der Katecholaminwerte wurden Vergleichswerte nach Injektion der gleichen Menge Lösungsmittel ohne Hydrocortison (also 1 ccm 40 %iger Alkohol + 4 ccm physiol. NaCl-Lösung) ermittelt. Der daraufhin erhobene Wert von 19,841 μ zeigt, dass mit einem Katecholaminabfall von 2,633 μ /100 g Tier auch eine Alkohol + Kochsalzlösungs-Injektion einen gewissen Stress für die Ratte darstellt. Die statistische Auswertung ergibt, dass diese Katecholaminabnahme gegenüber dem normalen Mittelwert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % belastet ist, wogegen die Katecholaminabnahmen nach Hydrocortison mit einer weit geringeren Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gesichert werden kann. Vor allem ist auch der Katecholaminwert 120 Minuten nach Hydrocortison gegenüber dem Wert 120 Minuten nach Injektion des Lösungsmittels mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit gesichert. Es zeigt sich also ein statistisch zu sichernder Effekt des Hydrocortisons auf den Katecholamingehalt der Nebennieren im Sinne einer Abnahme. Dieser Abnahme entspricht in gewisser Hinsicht eine Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark, wobei allerdings ein Absinken des Katecholamingehaltes aus

	120 Min. nach Alkohol	30 Min. nach Hydrocortison	60 Min. nach Hydrocortison	90 Min. nach Hydrocortison	120 Min. nach Hydrocortison	180 Min. nach Hydrocortison
Unbehand. Tiere	2,63 ----	1,23	3,41 ---	3,82 ---	6,58 ---	2,35 ----
120 Min. nach Alkohol		1,40	0,78	1,19	3,95 ---	0,28
30 Min. nach Hydrocortison			2,18 ---	2,59 ----	5,35 ---	1,12
60 Min. nach Hydrocortison				0,41	3,17 ---	1,06
90 Min. nach Hydrocortison					2,76 ---	1,47
120 Min. nach Hydrocortison						4,23 ----

Tabelle 10

Matrix der Mittelwertdifferenzen

Zeichenerklärung:	=====	signifikant mit 1 %o Irrtumswahrscheinlichkeit
	=====	signifikant mit 1 %o Irrtumswahrscheinlichkeit
	-----	signifikant mit 5 %o Irrtumswahrscheinlichkeit

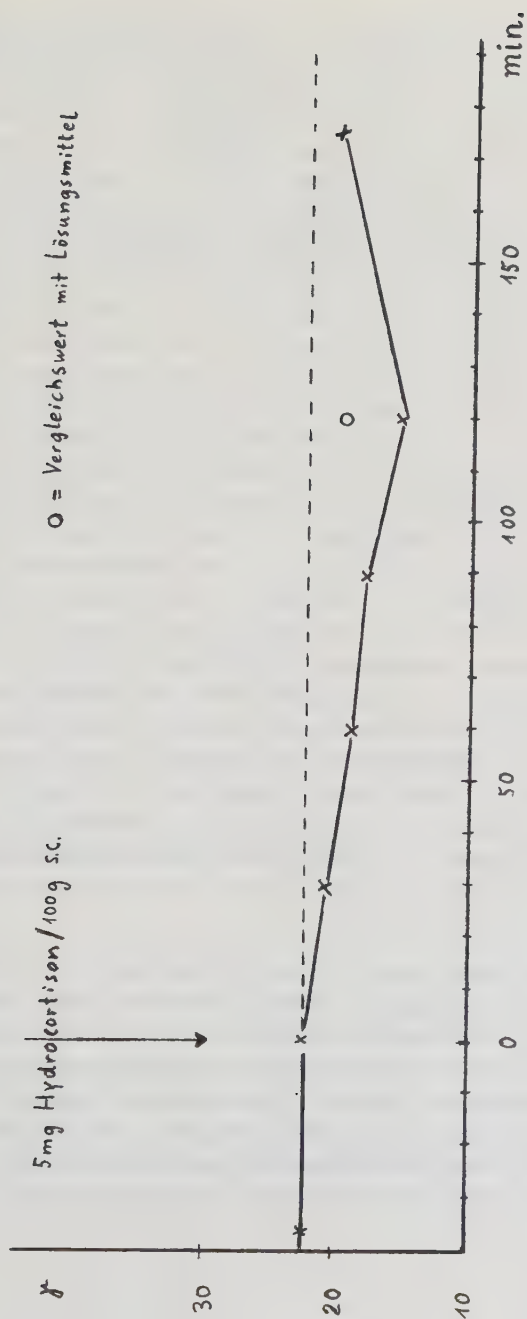


Abbildung 2

Ausschüttung und gleichzeitiger Neubildung resultiert, so dass sich keine genaue quantitative Aussage über die Ausschüttung machen lässt, sie beträgt aber mindestens die Differenz von Normalwert und tiefstem Wert, und zwar $6,582 \mu\text{g}/100 \text{ g Tier}$. Auf Vergleichswerte, die im Rahmen anderer Versuchsreihen mit verschiedenen Substanzen von MATHIES und Mitarb. (11, 12, 64, 66-68) gefunden wurden, wurde eingangs bereits ausführlich hingewiesen. Mit etwa $6 \mu\text{g}$ Katecholaminausschüttung liegen die Werte nach Hydrocortison in der gleichen Größenordnung, wie sie bei den erwähnten Untersuchungen gefunden bzw. diesen bei der Ermittlung der Hyaluronidasehemmung zugrundegelegt wurden. Die erwähnten Versuche von MATHIES und Mitarb. (11, 12, 64, 66-68) haben gezeigt, dass eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark eine Hyaluronidasehemmung hervorruft, und dass diese Katecholaminausschüttung zumindest bei einigen antirheumatisch wirksamen Substanzen für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung erforderlich ist. Inzwischen haben MATHIES (73) und SCHLIERF (74) diese Tatsache auch für Cortisonderivate am Beispiel des Prednisolon bestätigen können, indem bei adrenaletomierten Ratten die Hyaluronidasehemmung des Prednisolon ausfällt. DOMENJOZ (13) und Mitarb. (14, 15) haben am Versuch der Hemmung des experimentellen Formalinödems festgestellt, dass diese bei adrenaletomierten Ratten unter Cortison und Phenylbutazon nur partiell ausbleibt, wodurch für diese beiden Stoffe zwei Wirkungsmechanismen im Hinblick auf die Hemmung des künstlichen Formalinödems angenommen wurden. MATHIES (73) und SCHLIERF (74) und MATHIES (75) und HARTMANN (76) haben dieses für beide Stoffe im Experiment der Hyaluronidasehemmung nicht bestätigen können, wodurch auch bei Prednisolon und Phenylbutazon im Hinblick auf die Hyaluronidasehemmung nur der Weg über die Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark in Frage kommt.

Dass eine Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark auf dem Wege über das ACTH der Hypophyse zu einer Hydrocortison- bzw. Cortison-Ausschüttung aus der Nebennierenrinde führt, ist hinreichend bekannt. Kaum Bedeutung wurde dagegen einer auf die Glucocorticoide folgenden Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark beigelegt, die aber durch unsere Versuche erwiesen wurde. Lediglich v. EULER und LUFT (77) beschreiben eine ansteigende Tendenz der Adrenalinausschüttung bei abfallender Noradrenalinausscheidung unter Cortisonbehandlung. Zudem

zeigen die Ergebnisse im Zusammenhang mit den übrigen Arbeiten von MATHIES und Mitarb. (11, 12, 67, 68, 73, 74), dass auch die Hyaluronidasehemmung des Cortisons allein über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark zustandezukommen scheint. Nach den Versuchsergebnissen von MATHIES (67) und SCHEUFELE (68) ist es hierbei gleichgültig, in welchem Ausmass in einzelnen Adrenalin und Noradrenalin an der Katecholaminausschüttung beteiligt sind, da gleiche Mengen beider Nebennierenmark-Hormone die gleichen Verhältnisse der Hyaluronidasehemmung im Hinblick auf Wirkungseintritt und Ausmass der Hemmung zeigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren zu verschiedenen Zeiten nach i. v. Hydrocortisoninjektion lassen den Schluss einer Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark unter Hydrocortison zu. Hierdurch werden Untersuchungen von MATHIES und Mitarb. weiter gestützt, nach denen wie bei anderen antirheumatisch wirksamen Substanzen und Behandlungsmethoden auch bei Cortison und seinen Derivaten die für den therapeutischen Effekt der Antirheumatica wesentliche Hyaluronidasehemmung ausschliesslich über das Nebennierenmark zustandekommt. Hierfür spricht besonders, dass bei adrenaletomierten Ratten die Hyaluronidasehemmung z. B. durch Prednisolon ausbleibt, und sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin bei adrenaletomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung hervorrufen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Birkner, R. u. Trautmann, J.:
Ärztl. Wschr. 10 (1955), 4:73
- 2 Cauwenberge, H. van u. Heusghem, C.:
Lancet 260 (1951):771; zit. Reichert, B.:
Arzneimittelforsch. 3 (1953):225
- 3 Fellingner, K. u. Schmid, J.:
Österr. Ärztekongress d. van Swieten-Ges.
Salzburg 7.-9. Sept. 1953
- 4 Hiller, E.: Med. Mschr. (1952), 3:154
- 5 Hiller, E.: Dtsch. med. Wschr. 77 (1952), 27/28:856
- 6 Leonhartsberger, F.: Münch. med. Wschr. 96 (1954) 35:987 u.
36:1039
- 7 Schliephake, E. u. Smets, R.:
Münch. med. Wschr. 97 (1955), 2:56
- 8 Terbrüggen, A.: Dtsch. med. J. 5 (1954), 312
- 9 Fellingner, K. u. Schmid, J.:
Med. Klin. 48 (1953), 949
- 10 Münnich, A.: Münch. med. Wschr. 98 (1956), 528
- 11 Mathies, H.: "Hyaluronidasehemmung durch Acetylsalicyl-
säure bei adrenalectomierten und hypophysektomierten Tieren", Arzneimittelforsch. einge-
reicht
- 12 Mathies, H. u. Jankowski, A.:
Klin. Wschr. 35 (1957), 892

- 13 Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 225
(1955), 14
- 14 Fehres u. Mitarb.: zit. Domenjoz (13)
- 15 Fehres u. Theobald: Zit. Domenjoz (13)
- 16 Mathies, H.: Fortschr. d. Med. 74 (1956), 35
- 17 Stepantschitz, G.: Österr. Ärztekongr. d. Van-Swieten-Ges.
Salzburg, Sept. 1953
- 18 Stepantschitz, G. u. Kresbach, E.:
Zschr. Rheumaforsch. 13 (1954), 266
- 19 Gibian, H.: Angew. Chemie 63 (1951), 105
- 20 Bywaters, E.G.L. u. Dixon, A.H.:
zit. Gigglberger, H.: Dtsch. med. Wschr.
78 (1953), 1439
- 21 Kleinsorge, H. u. Pohl, W.:
Medizinische (1952), 1463
- 22 Opsahl, J.C. u. Mitarb.:
Ann. N.Y. Acad. Sci. 52 (1950), 1141
- 23 Schmidt, H. u. Mitarb.:
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 790
- 24 Seifter, J. u. Mitarb.: Proc. Soc. Exper. Med. Biol. 72 (1949), 277
- 25 Schoen, R.: Ärtzl. Fortb. (1954), 1
- 26 Birke, G.: Acta med. Scand. 144 (1953), 455
- 27 Wattenberg, W. u. Glick, D.:
J. biol. Chemie 179 (1949), 1213
- 28 Kvasniewski: zit. Fährndrich, W.H.: Medizinische (1952),
1450
- 29 Guerra, F.: Science 103 (1946), 696
- 30 Dry u. Butt: Proc. Staff Meeting Mayo Clinic 21 (1946),
26

- 31 Guerra, F.: J. Pharmacol. 87 (1946), 193
- 32 Guerra, F.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 87 (1946), 3
- 33 Dorfman, A. u. Mitarb.:
Amer. J. Dis. Child. 77 (1949), 106
- 34 Swyer: Biochem. J. 42 (1948), 32
- 35 Forrest u. Mitarb.: J. Pharmacy Pharmacol. 4 (1952), 231
- 36 Schoen, R.: 9. Fortb.-Kurs f. Ärzte Regensburg, Okt. 1952
- 37 Koch, W.: Monatsh. Tierheilkunde 5 (1953), 28
- 38 Heim, E.: Fortpfl., Zuchthygiene u. Haustierbesamung
4 (1954), 5
- 39 Sprunt, D.H.: Amer. Rev. Tbc. 59 (1949), 185
- 40 Obal, A.: Ärztl. Wschr. (1950), 804
- 41 Sprunt, D.H. u. Mitarb.:
J. Exper. Med. 67 (1938), 159
- 42 Miller u. Dessert: zit. Beckmann, R. u. Kuhlmann, F.:
München. med. Wschr. 96 (1954), 970
- 43 Büsing, K.-H.: Arzneimittelforsch. 2 (1952), 467
- 44 Giggelberger, H. u. Kleibel, F.:
Klin. Wschr. (1953), 475
- 45 Mathies, H.: Planta medica 2 (1954), 129 u. 148
- 46 Giggelberger, H.: Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 1439
- 47 Hiller, E.: zit. Kowarschik, J.: Internat. Moorkongr.,
Okt. 1954, Meran
- 48 Evers, A.: Monatskurse f. ärztl. Fortb. (1954), 75
- 49 Bally, P.R.: Zschr. klin. Med. 148 (1951), 295
- 50 McLean, D.J.: J. Path. Bact. 54 (1942), 284
- 51 McLean, D.J. u. Hale: Biochem. J. 35 (1941), 159

- 52 Alburn, H. E.: Fed. Proc. 8 (1949), 5
- 53 Rogers, H. J.: Biochem. J. 40 (1946), 583
- 54 Kulonen, E.: Ann. med. exper. biol. Fenniac 30 (1952), 267
- 55 Hadidan u. Pirie: Biochem. J. 42 (1948), 266
- 56 Bergamini: Boll. Ist. Sieroter. milan. 27 (1948), 115
- 57 Donzelot, E. u. Kaufmann, H.:
Presse méd. 57 (1949), 989
- 58 Braun-Falco u. Mitarb.:
Arch. Dermat. Syph. 194 (1953), 392
- 59 Mendes de Leon, Ch.: Nederld. Tijdschr. Geneesk. 96 (1952), 2417
- 60 Rinehart, J.F. u. Greenberg, L.D.:
Arch. Path. 51 (1951), 12
- 61 Abul-Hadj, S.K. u. Mitarb.:
Science 114 (1951), 237
- 62 Mathies, H.: Fortschr. d. Med. 74 (1956), 35
- 63 Mathies, H.: Pharmazie 12 (1957), 1
- 64 Mathies, H.: "Die Bedeutung des Adrenalins für die Hyaluronidasehemmung" (im Manuskript)
- 65 Mathies, H.: Med. Mschr. (im Druck)
- 66 v. Kuepach, M.: Diss. München 1958 (im Druck)
- 67 Mathies, H.: "Über die Bedeutung der Katecholamine für die Hyaluronidasehemmung" (im Manuskript)
- 68 Scheufele, R.: Diss. München (in Vorbereitung)
- 69 Mathies, H.: "Der Einfluss von Moorbädern auf den Katecholamingehalt des Nebennierenmarkes",
Zschr. f. Rheumaforsch. eingereicht
- 70 Kaiser, I.: Diss. München (im Druck)

- 71 Brüggemann, J., Karg, H. u. Käppeler, O.:
Vitamine u. Hormone 7 (1956), 200
- 72 Hökfelt, B.: Acta Physiol. Scand. 25 (1951), Suppl. 92
- 73 Mathies, H.: "Die Bedeutung des Nebennierenmarkes für die
hyaluronidasehemmende Wirkung der Neben-
nierenrindenhormone" (in Vorbereitung)
- 74 Schlierf, G.: Diss. München (in Vorbereitung)
- 75 Mathies, H.: "Die Bedeutung der Nebenniere für die Hyal-
uronidasehemmung des Phepylbutazons (im
Manuskript)
- 76 Hartmann, M.: Diss. München (in Vorbereitung)
- 77 Euler, M.S. von u. Luft, R.:
Acta Endocrinol. 3 (1949), 323

An dieser Stelle darf ich Herrn Professor Dr. W. SEITZ für die Überlassung des Themas danken. Für die Anregungen während der Versuche und die Unterstützung bei der Gestaltung der Arbeit möchte ich Herrn Dr. H. MATHIES vielmals danken, ebenso Herrn Dr. H. KARG für die Einführung in die Methodik, Herrn Dr. H. BAITSCH und Herrn Dipl. Math. K. LIEBRICH für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

Am 15. November 1932 wurde ich, Josef Wiesmüller, als Sohn des Landwirts und Bäckereibesitzers Josef Wiesmüller und seiner Ehefrau Maria, geb. Hetz, in Deggendorf/Ndb. geboren. Die Volksschule besuchte ich von 1939 bis 1943 in Metten/Donau.

1943 trat ich in die Oberschule in Deggendorf ein. Ab Mai 1946 besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Metten, wo ich im Sommer 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Ich begann das Studium der Medizin im Wintersemester 1952/53 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und legte hier im Sommersemester 1955 die ärztliche Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1955/56 setzte ich mein Studium an der Universität Innsbruck fort, im Sommersemester 1956 an der Universität Köln. Im Wintersemester 1956/57 kehrte ich wieder an die Universität München zurück.

